



**NILAI DIAGNOSTIK KARAKTERISTIK KLINIS
DIBANDINGKAN DENGAN BIOPSI PATOLOGI ANATOMI
DALAM MENDIAGNOSIS KARSINOMA TIROID**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

YOHANES DONA CHRISTI UTAMA

G2A008200

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPOEGORO

2012

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**NILAI DIAGNOSTIK KARAKTERISTIK KLINIS
DIBANDINGKAN BIOPSI PATOLOGI ANATOMI DALAM
MENDIAGNOSIS KARSINOMA TIROID**

Disusun oleh

YOHANES DONA CHRISTI UTAMA

G2A008200

Telah disetujui

Semarang, 2 Agustus 2012

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. K.Heri Nugroho, Sp.PD-KEMD, FINASIM
1969 0603 2005 011001

dr. Rebriarina Hapsari
1983 1001 2008 122005

Ketua Penguji

Penguji

dr. Ika Pawitra, Sp.PA
1962 0617 1990 012001

dr. Nur Farhanah, Sp.PD
1972 0407 2008 122001

NILAI DIAGNOSTIK KARAKTERISTIK KLINIS DIBANDINGKAN DENGAN BIOPSI PATOLOGI ANATOMI DALAM MENDIAGNOSIS KARSINOMA TIROID

Yohanes Dona¹, Heri Nugroho², Rebriarina Hapsari³

ABSTRAK

Latar Belakang: Keganasan tiroid termasuk jenis keganasan yang paling sering ditemukan diantara keganasan kelenjar endokrin. Kanker tiroid secara umum termasuk keganasan dengan prognosis relatif baik bila dilakukan deteksi sedini mungkin. Sangat penting untuk mendiagnosis seawal mungkin karena progresivitas kanker tiroid adalah lambat dan kelangsungan hidup bisa panjang jika diberikan terapi sedini mungkin. Pemeriksaan klinis yang terdiri dari anamnesis dan pemeriksaan menjadi langkah awal yang paling mudah, cepat, dan murah dilakukan untuk mengetahui karakteristik klinis pasien untuk mendeteksi dini dan membantu mendiagnosis dan mengarahkan kepada keganasan tiroid.

Tujuan : Menjelaskan nilai diagnostik dan kombinasi variabel-variabel karakteristik klinis dibandingkan dengan biopsi patologi anatomi dalam mendiagnosis karsinoma tiroid pada pasien di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Januari 2008-Desember 2011.

Metode: Subyek penelitian adalah pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memiliki nodul tiroid yang telah di periksa secara klinis dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang telah tercantum pada Catatan Medik (CM) dan telah dilakukan Biopsi Patologi Anatomi (PA). Data hasil pemeriksaan klinis dan biopsi patologi anatomi dari setiap sampel kemudian dikumpulkan untuk dianalisis sesuai rumus untuk mencari sensitivitas, spesivitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif.

Hasil : Total sampel yang didapatkan adalah 120 sampel. Pada penelitian ini didapatkan kombinasi karakteristik klinis yang mempunyai nilai paling tinggi untuk mengarah ke keganasan tiroid yaitu apabila ditemukan ukuran tumor ≥ 4 cm dan adanya progresivitas pertambahan besar tumor tiroid, yaitu dengan sensitivitas sebesar 82,35%, spesivitas 85,71%, nilai ramal positif 82,35%, dan nilai ramal negatif 85,71%.

Kesimpulan : Karakteristik klinis mempunyai sensitivitas dan spesivitas yang tinggi dalam mendiagnosis karsinoma tiroid. Kombinasi karakteristik klinis yang patut dicurigai mengarah ke keganasan tiroid adalah bila ditemukan adanya ukuran tumor tiroid ≥ 4 cm dan adanya progresivitas pertambahan besar tumor tiroid.

Kata kunci : Nilai diagnostik, karakteristik klinis, karsinoma tiroid

DIAGNOSTIC VALUE OF CLINICAL CHARACTERISTIC COMPARED WITH HISTOPATHOLOGY BIOPSY TO DIAGNOSE THYROID CARCINOMA

Yohanes Dona¹, Heri Nugroho², Rebriarina Hapsari³

ABSTRACT

Background : *Thyroid malignancy is the most commonly found among the endocrine glands malignancies. Generally, thyroid carcinoma has a good prognosis if it is detected as soon as possible. It is very important to diagnose it earlier because the thyroid cancer progression is slow and survival rate can be longer if therapy is given early. Clinical examination, consists of anamnesis and physical examination, becomes the first, the easiest, the fast, and the cheapest step to do in order to know the clinical characteristics of the patient to make an early detection and to help diagnosing and directing to the thyroid malignancy.*

Objective : *To explain diagnostic value and combination of clinical characteristic variables compared with histopathology biopsy to diagnose thyroid carcinoma in patients of RSUP Dr. Kariadi in January 2008 until December 2011.*

Method : *Subject of this study were patients of RSUP Dr. Kariadi who had thyroid nodules which had been clinically examined, had been registered in the medical record, and had been examined with histopathology biopsy. Data of clinical examination and histopathology biopsy from each sampel were collected to be analyzed according to formula to get sensitivity value, specifity value, positif predictive value, and negative predictive value.*

Result : *Total subject of this research was 120. In this study, result of clinical examination are tumor size more than 4 cm and history of progressive enlargement has sensitivity, specifity, positive predictive value , and negative predictive value of 82,35%, 85,71%, 82,35%, and 85,71%, respectively.*

Conclusion : *Clinical characteristic have high sensitivity and specifity to diagnose thyroid carcinoma. Clinical characteristic combination which can give a suspicion to a thyroid carcinoma are tumor size more than 4 cm and history of progressive enlargement.*

Keywords : *Diagnostic value, clinical characteristic, thyroid carcinoma*

PENDAHULUAN

Kanker kelenjar tiroid termasuk urutan kesembilan dari insiden kanker di Indonesia, tetapi diantara kelenjar endokrin, keganasan tiroid termasuk jenis keganasan yang paling sering ditemukan.^{1,2} Kelenjar tiroid merupakan bagian tubuh yang jarang mengalami keganasan, terjadi 0,85% dan 2,5% dari seluruh keganasan pada laki-laki dan perempuan. Insidennya meliputi 90% dari keseluruhan kanker endokrin.³ Kanker tiroid secara umum termasuk kelompok keganasan dengan prognosis relatif baik.²

Tahun 2004, *American Cancer Society* memperkirakan 22.500 kasus baru kanker tiroid ditemukan di Amerika Serikat, dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 3:1. Laporan angka kejadian kanker tiroid bervariasi antara 0,5 sampai 10 tiap 100.000 penduduk, serta merupakan 1% dari seluruh kejadian kanker dan 0,5% dari kematian karena kanker.⁴

Menurut data terakhir di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, angka kejadian karsinoma atau kanker tiroid ini cenderung meningkat. Dilaporkan angka kejadian meningkat dari 10% pada tahun 1973/1978 menjadi 14,8% di tahun 1985 dan terakhir meningkat lagi menjadi 18,4% di tahun 1989.²

Sifat kanker tiroid pada umumnya berupa nodul tunggal, keras, tidak rata, sedangkan fungsinya kurang baik jika dibandingkan dengan fungsi jaringan tiroid sekitarnya.⁵ Nodul tiroid amat sering ditemukan pada pasien, yang umumnya benigna. Kurang dari 5% bersifat maligna. Sebagian besar nodul-nodul (90% sampai 95%) adalah jinak (non kanker), tetapi yang bersifat ganas dapat menyebar

ke seluruh tubuh secara sporadik dan mengancam nyawa.⁷ Nodul lebih jarang terdapat pada usia muda, tetapi nodul ganas lebih sering pada usia muda dan pria.^{1,5} Prevalensi keganasan pada nodul tunggal dan multipel tidak jauh beda, masing-masing adalah 4,1% dan 4,7%. Bila dilihat dari jenis karsinomanya, ± 90% jenis karsinoma papiler dan folikuler, 5-9% jenis karsinoma medular, 1-2% jenis karsinoma anaplastik, dan 1-3% jenis lainnya.¹

Tumor tiroid paling sering muncul pada usia 20-50 tahun.⁶ Anak-anak usia dibawah 20 tahun dengan nodul tiroid dingin mempunyai risiko keganasan lebih tinggi dibanding kelompok dewasa. Kelompok usia 60 tahun, disamping mempunyai prevalensi keganasan lebih tinggi, juga mempunyai agresivitas penyakit yang lebih berat, yang terlihat dari seringnya kejadian jenis karsinoma tiroid anaplastik terhadap kelompok usia ini.¹ Kanker tiroid pada pasien-pasien yang berusia lanjut bukan merupakan kelainan klinis yang jinak. Diagnosis dini dan terapi agresif dengan segera dianjurkan untuk jenis-jenis karsinoma tiroid, terutama jenis karsinoma tiroid anaplastik.⁷ Karsinoma tiroid pada orang dewasa, rasio perempuan dan laki-laki yang telah didiagnosa terkena karsinoma papilar tiroid adalah 3:1, sedangkan pada anak-anak, distribusinya sama antara anak perempuan dan laki-laki. Kondisi ini secara umum lebih banyak pada perempuan, tetapi mereka mempunyai prognosis yang lebih baik daripada laki-laki.⁶ Pengobatan radiasi kelenjar timus bayi, atau tonsil, adenoid dan akne pada anak muda dan remaja meningkatkan risiko menderita kanker tiroid yang terjadi bertahun-tahun kemudian.^{1,5} Usia muda memang merupakan faktor risiko relatif yang akan meningkatkan kejadian kanker tiroid.⁴

Paparan-paparan diatas memberikan gambaran tentang karsinoma tiroid yang ada di masyarakat, terutama masyarakat terpencil di pelosok dan pedalaman yang tidak terjamah oleh kelengkapan modalitas-modalitas pemeriksaan penunjang yang selama ini dikenal dapat mendiagnosis karsinoma tiroid dengan lebih akurat seperti USG, MRI, CT Scan, Sidik Tiroid, FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*), atau justru biopsi PA sebagai *gold standart*. Oleh karena itu, secara lebih spesifik dalam penelitian ini, penulis merasa tertarik untuk meneliti mengenai karakteristik klinis karsinoma tiroid. Kumpulan karakteristik klinik ini meliputi anamnesis (riwayat keluarga, riwayat radiasi) dan pemeriksaan fisik (usia, jenis kelamin, nodul, massa, pembesaran kelenjar getah bening servikal, paralisis pita suara, ukuran tumor, progresivitas). Karakteristik klinis ini merupakan diagnosis awal yang dapat dilakukan segera dengan cepat, murah, dan mudah begitu pertama kali bertemu pasien, yang diduga mengarah ke suatu keganasan tiroid dalam pemeriksaan-pemeriksaan selanjutnya. Dalam penelitian ini penulis akan menganalisis tanda-tanda dan karakteristik klinis seorang penderita kanker tiroid di RSUP Dr. Kariadi Semarang, dan mengetahui seberapa besar nilai diagnostik (sensitivitas dan spesifisitas) karakteristik klinis dibandingkan dengan biopsi PA, dalam menegakkan diagnosis karsinoma tiroid. Hasil akhir penelitian ini diharapkan dapat mengenali penderita kanker tiroid secara lebih dini.

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik untuk mencari karakteristik klinis karsinoma tiroid dan menghitung nilai uji diagnostik yang diambil dalam rentang waktu Januari 2008 sampai dengan bulan Desember 2011.

Populasi penelitian ini adalah pasien yang memiliki nodul tiroid di RSUP dr. Kariadi rentang waktu Januari 2008 sampai Desember 2011. Pengambilan sampling menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi semua pasien dengan karsinoma tiroid yang didiagnosis dengan biopsi PA yang tercatat hasil anamnesis dan pemeriksaan fisiknya dalam CM di Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi selama Januari 2008 sampai Desember 2011. Setelah dilakukan penelusuran catatan medik dari bulan Januari 2008-Desember 2011 terhadap 300 sampel, ditemukan 120 sampel yang tercantum hasil biopsi patologi anatomi (PA) serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil analisis pemeriksaan klinis diatas mempunyai beberapa keterbatasan dan kelemahan, yaitu tidak tercantumnya format dan data yang sama di setiap CM nya, sehingga data tidak sama dan tidak lengkap, hal ini menyebabkan adanya bias informasi data dari hasil analisis sampel.

Pengolahan data menggunakan SPSS ver.17.0 dengan uji statistik Kai Kuadrat, uji Prevalensi, dan analisis bivariat (tabel 2x2).

HASIL

Deskripsi dan hasil analisis variabel-variabel karakteristik klinis dibandingkan dengan biopsi patologi anatomi dalam mendiagnosis karsinoma tiroid setelah dianalisis dengan tabel 2x2.

Tabel 1. Sensitivitas, spesivitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif masing-masing variabel karakteristik klinis ca tiroid

Karakteristik klinis	Jumlah sampel	Sensitifitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai Ramal Positif (%)	Nilai Ramal Negatif (%)
Usia (≥ 60 th)	120	37,93	79	62,8	57,64
Jenis kelamin (pria)	120	24,13	87	63,63	55,1
Nodul (soliter)	40	52,38	36,84	47,82	41,17
Massa (keras)	74	33,33	97,36	92,3	60,65
Ukuran tumor (≥ 4cm)	88	73,17	63,82	63,82	73,17
Suara serak	60	46,67	83,33	73,68	60,97
Perbesaran KGB	30	61,11	58,33	68,75	50
Bertambah besar	45	100	17,39	53,65	100

Hasil analisis dari beberapa karakteristik klinis yang mempunyai nilai diagnostik paling tinggi untuk mengarah pada keganasan tiroid adalah jika ditemukan adanya ukuran diameter tumor tiroid yang ≥ 4 cm, yang didapatkan pada 88 dari 120 sampel, dengan nilai sensitivitas, spesivitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif sebesar 73,17%, 63,82%, 63,82%, dan 73,17%,

Tabel 2. Hasil *uji chi square* dan uji prevalensi variabel karakteristik klinis

Karakteristik Klinis	Nilai P	RP	95% CI
Jenis Kelamin			
Wanita	0,041	1,48	1-2,1
Pria			
Usia			
≥ 60	0,112	1,4	0,9-2
< 60			
Nodul			
Soliter	0,49	0,8	0,4-1,4
Multipel			
Massa			
Padat-terfiksasi	0,001	2,3	1,6-3,3
Kistik-mobile			
Pembesaran KGB			
Ada	0,29	1,37	0,7-2,5
Tidak			
Ukuran tumor			
≥ 4 cm	0,001	2,37	1,37-4,1
< 4 cm			
Suara serak			
Ada	0,012	1,88	1,1-3
Tidak			
Nyeri			
Ada	0,4	1,4	0,6-2,9
Tidak			
Bertambah besar			
Ada	0,04	-	-
Tidak			
Sesak nafas			
Ya	0,94	0,98	0,6-1,6
Tidak			
Bergerak saat menelan			
Ya	0,12	0,4	0,2-0,69
Tidak			
BB turun			
Ya	0,37	1,9	0,4-8,5

Dilakukan uji kai kuadrat dan uji prevalensi untuk menentukan variabel-variabel karakteristik klinis yang bermakna. Variabel usia, jenis kelamin, massa, ukuran tumor, suara serak, dan progresivitas bertambah besar tumor tiroid memiliki nilai P yang paling bermakna, sehingga dilakukan perhitungan nilai sensitivitas, spesivitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif dengan rumus tabel 2x2

terhadap kombinasi dari keenam variabel-variabel tersebut untuk mencari kombinasi yang mempunyai nilai diagnostik tertinggi dalam mengarahkan ke suatu keganasan tiroid.

Tabel 3. Kombinasi variabel-variabel karakteristik klinis dalam mendiagnosis karsinoma tiroid

Kombinasi Karakteristik klinis	Jumlah sampel	Sensitivitas (%)	Spesivitas (%)	Nilai Ramal Positif (%)	Nilai Ramal Negatif (%)
1.Usia \geq 60 th + pria	120	11,76	96,77	80	54,54
2.Usia \geq 60 th + massa solid	74	8,33	97,3	75	52,85
3.Usia \geq 60 th + ukuran tumor \geq 4 cm	88	26,82	91,48	73,33	58,9
4.Usia \geq 60 th+ suara serak	60	20	100	100	55,55
5.Usia \geq 60 th + bertambah besar	41	45	85	75	62
6.Pria + massa solid	74	13,8	100	100	55
7.Pria + ukuran tumor \geq 4 cm	88	21,95	95,74	81,81	58,44
8.Pria + suara serak	60	13,33	100	100	53,57
9.Pria + bertambah besar	45	36,36	91,3	80	60
10.Massa solid + ukuran tumor \geq 4 cm	65	25	96,96	88,88	57,14
11.Massa solid + suara serak	32	26,66	100	100	60,7
12.Massa solid + bertambah besar	29	40	100	100	60,8
13.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak	40	55,55	90,9	83,3	71,42
14.Ukuran tumor \geq 4 cm + bertambah besar	38	82,35	85,71	82,35	85,71
15.Suara serak + bertambah besar	24	46,25	100	100	61,11
16.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + bertambah besar	21	66,66	91,66	85,71	78,57
17.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + pria	40	22,22	100	100	61,11
18.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + Usia \geq 60 th	39	22,22	100	100	60
19.Ukuran tumor \geq 4 cm + massa solid + bertambah besar	22	46,15	100	100	56,25
20.Ukuran tumor \geq 4 cm + massa solid + suara serak	30	30,76	100	100	65,38
21.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + bertambah besar + massa solid	13	33,33	100	100	63,63
22.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + bertambah besar + massa solid + Usia \geq 60 th	12	14,28	100	100	45,45
23.Ukuran tumor \geq 4 cm + suara serak + bertambah besar + massa solid + Usia \geq 60 th + pria	14	14,28	100	100	53,84

Kombinasi antara ukuran tumor ≥ 4 cm dan adanya progresivitas pertambahan besar tumor tiroid, mempunyai nilai diagnostik tertinggi dengan sensitivitas sebesar 82,35%, spesivitas 85,71%, nilai ramal positif 82,35%, dan nilai ramal negatif 85,71%.

PEMBAHASAN

Hasil analisis berbagai macam kombinasi yang ada, ternyata yang mempunyai nilai paling tinggi adalah kombinasi antara ukuran tumor ≥ 4 cm dan adanya progresivitas pertambahan besar tumor tiroid, yaitu dengan sensitivitas sebesar 82,35%, spesivitas 85,71%, nilai ramal positif 82,35%, dan nilai ramal negatif 85,71%.

Dalam aplikasi klinik, ketepatan pemeriksaan fisik dan tanda-tanda klinis yang baik cukup tinggi ($>80\%$), oleh karena itu sangat penting dalam upaya deteksi dini. (Muchlis Ramli, 2009).^{3,6}

Menurut Hegedus (2004), kecurigaan tinggi keganasan tiroid adalah : riwayat keluarga karsinoma tiroid, tumor tumbuh cepat, nodul sangat padat atau keras, nodul terfiksasi dengan jaringan sekitar, paralisis pita suara, limfadenopati regional, metastasis jauh. Yang termasuk kecurigaan sedang : umur dibawah 20 th atau diatas 60 th, jenis kelamin pria, riwayat radiasi pengion di daerah leher dan kepala, diameter > 4 cm atau sebagian kistik, gejala kompresi (disfagia, disfonia, serak, dispneu, dan batuk).^{2,8,9}

Tanda-tanda keganasan nodul tiroid : pertumbuhan yang cepat, nodul keras, terfiksasi, paralisis pita suara, pembesaran limfonodi, riwayat keganasan tiroid keluarga, gejala-gejala invasi, didiagnosis neoplasma folikuler dengan FNA : 20 % karsinoma tiroid. Semua diatas – 71 % risiko keganasan. (*MCCNPractice Guidelines 2003, J. Hamming. Arch Intern Med 1990, R. Wein, Otolaryngology Clinics of NA 2005*).^{2,8,9}

Faktor yang berguna mencurigai keganasan tiroid (*Krenning 1998 and Derwahl 2000*) : usia muda (<20 atau > 60 tahun), pria, riwayat radiasi leher, riwayat keluarga karsinoma meduler.^{2,8,9}

Kombinasi tertinggi kedua adalah kombinasi ukuran tumor ≥ 4 cm + suara serak + progresivitas pertambahan besar tumor tiroid dengan sensitivitas sebesar 66,66%, spesivitas 91,66%, nilai ramal positif 85,71%, dan nilai ramal negatif 78,57% . Hal ini berarti bila kita menemukan pasien dengan ukuran tumor tiroid ≥ 4 cm disertai dengan progresivitas pertambahan besar tumor tiroid, serta suara serak/paralisis pita suara maka cenderung akan berpotensi besar mengarah ke keganasan tiroid. Oleh karena itu, kita harus waspada terhadap pasien-pasien dengan karakteristik klinis tersebut.

SIMPULAN DAN SARAN

Kombinasi karakteristik klinis yang mempunyai nilai paling tinggi untuk mengarah ke keganasan tiroid yaitu apabila ditemukan ukuran tumor ≥ 4 cm dan adanya progresivitas pertambahan besar tumor tiroid, dengan :

1. Sensitivitas : 82,35%
2. Spesivitas : 85,71%
3. Nilai ramal positif : 82,35%
4. Nilai ramal negatif : 85,71%

Hasil penelitian menjelaskan bahwa pemeriksaan klinis untuk mendiagnosis dan mengarahkan suatu nodul ganas tiroid adalah baik.

Kelengkapan data karakteristik klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisik) pada Catatan Medik (CM).

Perlu dibuat format pemeriksaan klinis tiroid yang baik sesuai karakteristik klinis keganasan tiroid sehingga memudahkan untuk mendiagnosis karsinoma tiroid secara lebih tepat dan akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In: Aru Sudoyo BS, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata, Siti Setiati, editor. 4 ed. Jakarta: FK UI; 2006. p. 1959-1963.
2. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In: Noer S, editor. 3 ed. Jakarta: FK UI; 1996. p. 783-791.
3. Djokomoeljanto. Indonesian Society of Endocrinology, Indonesian Study Group of Thyroidology, Indonesian Society of Endocrinology Semarang Branch, The 2nd Thyroidology Update 2009. Semarang: Badan Penerbit Undip; 2009. p. 239, 268-270.
4. Buku Ajar Tiroidologi Klinik. In: Djokomoeljanto, editor. Semarang: Badan Penerbit Undip; 2009. p. 193-216.
5. Djokomoeljanto. Penyakit Kelenjar Gondok, Sebuah Tinjauan Populer. In: Tony Suhartono TGDP, K Heri Nugroho, editor. 2 ed. Semarang: Badan Penerbit Undip; 2011. p. 1-12, 51-60.
6. Eric J Lentsch MAPoO-HaNS, Medical University of South Carolina College of Medicine. Thyroid, Papillary Carcinoma, Early. Epub Jun 2, 2011.
7. European Journal of Clinical Investigation. Characteristics of thyroid carcinomas in aging patients.30(2):147-53. Epub 24 DEC 2001.
8. Sarah Parengi RP. Thyroid Disease. California: Greenwood; 2011.
9. Nadia Khati TA, Karen S. Johnson, Michael C Hill. Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2003;19(4):162-76